FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

2

GLUTAMATE D'ALUMINIUM ET DYSPEPSIES PAR HYPERCHLORHYDRIE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille

1961

par

Yves CHABRAND

né le 19 octobre 1924 à Gap

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE (diplôme d'Université)

Exominateurs de la thèse :	M. le Professeur C. DUMAZERT	Président
	MM. les Professeurs J. DELPHAUT	Assesseurs
	F. PELLISSIER	
	M. MOURGUE	

LINO-IMP., BOULEVARD DESPLACES - MARSEILLE (X)

Yves CHABRAND
Pharmacien

GLUTAMATE D'ALUMINIUM ET DYSPEPSIES PAR HYPERCHLORHYDRIE

Travail du Laboratoire de Chimie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Faculté mixte de médecine et pharmacie de Marseille

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen :G. MORIN — Assesseur : J. DELPHAUT
Secrétaire Principal : P. MOUCHET
Secrétaire Principal honoraire : J. COMTE
Bibliothécaire : M^lle PERRIN.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptomagie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie Minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	LAMY
Clinique Chirurgicale	DE VERNEJOUL
Clinique chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstetricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique d'Urologie	N....
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine Légale et Médecine du travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	N....

Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

PROFESSEURS SANS CHAIRES

MM.
ROUX
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	MM.
BERNARD P.	GAMBARELLI
BOURRET	GEVAUDAN
CORRIOL	PASTOR
CRISTAU	PAYAN
DEPIEDS	STAHL
DESANTI	TAMALET

AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BERNARD R.	GERARD
BERARD	LEGRE
BONNAL	MOUREN
CHARPIN	ORSINI
CHAUVIN	REBOUD
COMITI	SARLES
DALMAS	SERMENT
DEVIN	SIMONIN
FARNARIER	TEMIME
	TRIFAUD

AGREGES LIBRES

MM.	MM.
BERTHIER	OLLIVIER
FIGARELLA	OURGAUD
GRANJON	PAOLI
IMBERT	RAYBAUD
MONGES H.	

Chargés des fonctions de Maîtres de conférence

Physiologie	M. ZWIRN

Chargés des fonctions s'Agrégés

Clinique des Maladies du Système Nerveux	M. BOUDOURESQUE
Clinique de Stomatologie	M. LACHARD
Médecine légale	M. GRAS

A MES PARENTS

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

A MES FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0056

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur C. DUMAZERT
Professeur de Chimie

Je vous prie d'agréer l'expression de ma gratitude pour avoir bien voulu me confier ce travail.

Je vous remercie de l'enseignement dont vous m'avez fait bénéficier, durant les années passées dans votre laboratoire.

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de thèse.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. DELPHAUT

En témoignage de respectueuse gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Monsieur le Professeur F. PELLISSIER

Au cours de mes études, vous m'avez toujours guidé et conseillé avec la plus grande bienveillance.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur MOURGUE

Durant mon séjour à la Faculté, j'ai toujours pu compter sur votre amitié.

Je tiens à vous en remercier ici.

A Monsieur le Professeur J. ROCHE
Professeur au Collège de France

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir fait entrer dans son laboratoire, et m'avoir toujours apporté une aide bienveillante.

A TOUS MES CAMARADES DE LABORATOIRE

A MES AMIS

INTRODUCTION

CHEZ un individu normal, l'estomac secrète constamment de l'acide chlorhydrique qui réalise un milieu optimum pour la digestion des protéines par la pepsine. Quoique la concentration d'acide chlorhydrique secrété soit constante, le volume de la sécrétion varie avec l'individu. Il a été démontré très nettement que la quantité d'acide secrétée varie suivant l'âge, le sexe, le milieu, la nourriture et les émotions ressenties par le sujet. Ainsi le volume de sécrétion de l'acide chlorhydrique, par les cellules pariétales de l'estomac peut varier chez des sujets normaux (1).

Il ne faut pas oublier que l'activité des différentes cellules qui constituent les glandes de l'estomac dépend de facteurs nerveux, hormonaux et chimiques qui peuvent agir d'une manière différente (excitation ou inhibition) sur chaque groupe de cellules. La composition du suc gastrique variera donc suivant les excitations qui interviendront et la réponse qu'elles provoqueront.

Dans beaucoup de cas cependant, il peut y avoir un excès d'acide chlorhydrique ; cet excès se manifeste par des brûlures d'estomac et peut provoquer des ulcères gastro-duodénaux.

On considère que les trois principaux facteurs responsables de la production de ces ulcères sont :

1° L'action des traumatismes sur la muqueuse gastro-duodénale, unie à l'action corrosive de l'acide chlorhydrique et de la pepsine ;

2° Des troubles circulatoires locaux d'origine humorale ou nerveuse ;

3° Une inflammation chronique de la muqueuse (gastrite).

L'action de l'acide chlorhydrique paraît être le facteur commun à tous les cas.

Mais un grand nombre de personnes souffrent d'hyperacidité gastrique, sans être porteurs d'un ulcère gastrique ou duodénal. Cet excès d'acide chlorhydrique dans le suc gastrique se traduit par des douleurs situées dans la partie supérieure de l'abdomen et survenant à la fin des digestions, par des régurgitations, par un ralentissement du travail digestif et parfois par des vomissements.

Ces symptômes sont connus depuis les temps les plus reculés et de nombreux remèdes ont été prescrits par les anciens pour soulager de l'hyperacidité. Au temps des Grecs on conseillait de prendre de la poudre de corail ou de perles, qui contiennent toutes les deux du carbonate de calcium. Au Moyen-Age le lait était recommandé. Dans les temps plus rapprochés, la mode fut à des mélanges : carbonate de bismuth et bicarbonate de soude, carbonate de magnésium et de calcium, magnésie avec des sels de bismuth et du bicarbonate, etc... Durant ces dernières années, on a conseillé le trisilicate de magnésium ou l'hydroxyde d'alumine et ses dérivés.

Naturellement chaque nouvel anti-acide était déclaré comme le plus parfait. Mais, avec le recul du temps, les inconvénients apparaissaient. Maintenant les gastro-entérologues ont pu faire un bilan des avantages et des inconvénients de chacun et établir une liste des qualités que devrait avoir l'anti-acide idéal (2, 3, 4).

QUALITES D'UN ANTI-ACIDE IDEAL

a) Un anti-acide ne devrait pas avoir d'action sur l'organisme.

Certains produits chimiques neutralisent rapidement et avec efficacité l'excès d'acide chlorhydrique de l'estomac, mais ils donnent des sous-produits qui sont absorbés par l'organisme et qui, par conséquent, modifient les concentrations des sels minéraux dans le sang. La modification la plus courante sera une alcalose, c'est-à-dire une exagération de l'alcalinité ionique des humeurs de l'organisme et spécialement du sang, par augmentation de sa réserve alcaline. Les symptômes de l'alcalose sont souvent plus indésirables que ceux de l'hyperacidité : ils consistent en maux de têtes, nausées, nervosité, vomissements, vertiges et douleurs des articulations. Un anti-acide idéal ne doit ni augmenter la réserve alcaline ni donner des sous-produits pouvant passer dans les humeurs de l'organisme (2).

TABLEAU I

Classification d'anti-acides fréquemment employés d'après leur action sur la réserve alcaline

Hydroxyde d'aluminium	donne de l'alcalose
Bicarbonate de soude	ne donne pas d'alcalose
Carbonate de magnésie	»
Carbonate de calcium	»
Trisilicate de magnésie	»
Magnésie	»

Nous voyons, dans ce tableau, qu'un anti-acide très employé, le bicarbonate de soude, donne de l'alcalose.

b) **Un anti-acide ne doit avoir aucune action sur l'intestin.**

Il ne doit avoir ni un effet laxatif, ni un effet, constipant. Dans le tableau suivant, nous allons passer en revue l'action des anti-acides courants sur l'intestin.

TABLEAU II

Action des anti-acides sur l'intestin

Bicarbonate de soude	Aucun effet
Carbonate de magnésie	Laxatif
Carbonate de chaux	Constipant
Trisilicate de magnésie	Laxatif
Magnésie	Légèrement laxatif
Hydroxyde d'aluminium	Légèrement constipant

A part le bicarbonate de soude, les autres anti-acides usuels ont une action sur les intestins. Il faut souligner que, pour le trisilicate de magnésium et l'hydroxyde d'aluminium, cette action est faible.

c) **Pouvoir de neutralisation et durée d'action d'un anti-acide.**

L'anti-acide idéal devrait être tel qu'une petite quantité puisse se combiner avec une grosse quantité d'acide de l'estomac. Ainsi

une petite dose pourrait neutraliser une grande quantité de l'excès d'acidité gastrique. Cette propriété aurait l'avantage de permettre d'employer des doses petites mais cependant efficaces d'anti-acides. Cependant un haut pouvoir neutralisant n'est pas suffisant comme critère d'efficacité, mais l'on doit aussi considérer le temps que prend un anti-acide pour neutraliser l'excès d'acidité de l'estomac. Il est de peu d'intérêt pour un malade qu'un anti-acide possède un pouvoir neutralisant élevé si, d'un autre côté, il est très long à agir. Il apparaît donc que l'anti-acide idéal doit non seulement se combiner avec une grande quantité d'acide mais doit aussi agir rapidement. Le tableau ci-dessous nous donnera les valeurs de neutralisation et la vitesse d'action des anti-acides les plus courants.

TABLEAU III

Pouvoir neutralisant et vitesse de neutralisation d'anti-acides courants

	Pouvoir neutralisant	Quantité d'acide neutralisée en fonction du temps (en mn.)			
		5 mn	30 mn	60 mn	120 mn
Bicarbonate de soude ..	120	120	120	120	120
Carbonate de magnésie..	220	220	220	220	220
Carbonate de chaux	210	210	210	210	210
Trisilicate de magnésium.	113	92	106	110	113
Hydroxyde d'aluminium..	267	70	213	250	267

Le pouvoir neutralisant représente la quantité d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique neutralisée à pH 3,5 par un gramme du produit anti-acide à une température de 37°5 C. durant une période de deux heures.

De ce tableau, on peut conclure que le carbonate de soude, le carbonate de magnésie, le carbonate de chaux et la magnésie réagissent immédiatement avec l'acide chlorhydrique d'où action neutralisante rapide. On remarque, d'autre part, que la magnésie a la valeur neutralisante la plus forte, d'où possibilité d'employer seulement une petite quantité de ce produit. L'hydroxyde d'aluminium a aussi un fort pouvoir neutralisant, mais une action plus lente. On n'oubliera pas que la magnésie possède une action laxative très marquée, même sous forme de carbonate.

d) **Action prolongée d'un anti-acide.**

Un anti-acide idéal ne devra pas avoir seulement une action rapide et un haut pouvoir neutralisant, il devra posséder aussi

une action prolongée. Il a été démontré que l'estomac secrète constamment de l'acide chlorhydrique, en particulier après les repas et que, chez les personnes souffrant d'hyperacidité gastrique, cette secrétion peut correspondre à 120 ml. par heure d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique (6). Il est donc nécessaire de neutraliser non seulement l'acide présent, mais aussi celui pouvant être secrété après absorption de l'anti-acide. Ceci veut dire qu'un anti-acide doit conserver ses propriétés aussi lonptemps qu'il reste dans l'estomac, c'est-à-dire environ deux heures, le temps que met l'estomac pour se vider (3).

e) **Un bon anti-acide ne doit pas provoquer une sécrétion acide.**

Un anti-acide doit donc ramener le pH gastrique à un certain niveau et le maintenir à ce niveau durant une certaine période mais, en aucun cas, il ne devra rendre ce pH alcalin. Si le pH gastrique devient légèrement alcalin, les cellules pariétales de l'estomac vont secréter de l'acide chlorhydrique frais pour neutraliser cette alcalinité et rétablir l'acidité normale du suc gastrique. Cet acide nouveau peut excéder en quantité celui qui a causé l'hyperacidité que nous avons voulu neutraliser. Un pH=7 est considéré comme neutre, c'est-à-dire ni acide, ni alcalin. En conséquence, un anti-acide idéal ne devra donc pas donner au milieu gastrique un pH supérieur à 7 donc alcalin, même si on le prend en excès.

Ces dernières années, les gastro-entérologues sont venus à la conclusion qu'il n'est pas nécessaire et qu'il est même néfaste de neutraliser complètement l'acidité gastrique. En plus du fait qu'une surneutralisation peut provoquer une secrétion accrue d'acide, d'autres inconvénients peuvent en résulter. L'élévation du pH au-dessus de 7 fait disparaître le milieu acide qui est nécessaire pour protéger les parois de l'estomac des enzymes à fortes actions digestives, telles que la trypsine. Ces enzymes peuvent être régurgitées des intestins et sont très actives en milieu alcalin. De plus, à pH = 7 l'estomac est neutre et présente un bon milieu pour la prolifération bactérienne.

L'acide chlorhydrique de l'estomac existe à la fois à l'état libre et à l'état de sels de protéines durant la digestion, mais il est reconnu de nos jours qu'il est nécessaire de neutraliser seulement l'acide libre pour supprimer l'hyperacidité.

L'avis des gastro-entérologues diffère sur le pH gastrique à atteindre, pour que toute l'hyperacidité soit neutralisée. On peut dire que l'anti-acide idéal doit maintenir un pH gastrique entre 3 et 5 sans jamais atteindre 7 même pris en excès.

Les méthodes employées pour déterminer le pH gastrique produit par les divers anti-acides seront examinées plus loin ; le tableau 4 nous donnera une évaluation du pH gastrique obtenu avce les anti-acides usuels.

TABLEAU IV

pH gastrique produit par les anti-acides les plus courants

Bicarbonate de soude	7,75
Carbonate de magnésie	7,65
Carbonate de chaux	6,25
Trisilicate de magnésium	6,15
Hydroxyde d'aluminium	3,45
Magnésie	9,55

Ces résultats ont été obtenus en faisant réagir 100 ml d'acide chlorhydrique décinormal avec 2 g. d'anti-acide à une température de 37°5 C. Le tout étant mélangé par une agitation mécanique, la mesure est faite avec un pH mètre à électrode de verre.

Les résultats du tableau 4 montrent que le bicarbonate de soude, le carbonate de magnésie et la magnésie donnent un pH supérieur à 7 et que, par conséquent, ces produits peuvent déclencher une secrétion acide.

f) **Un bon anti-acide ne doit pas provoquer de renvoi.**

Un anti-acide ne doit pas provoquer de gaz dans l'estomac. Il est établi que les gaz formés peuvent causer, d'une part, une sensation désagréable de ballonnement et, d'autre part, une tension intra-gastrique qui augmentera les phénomènes douloureux de l'hyper-acidité. Il ne faut pas oublier aussi que le gaz carbonique formé pourra être absorbé par l'organisme comme ion bicarbonate.

De nombreux anti-acides commerciaux employés de nos jours sont à base de bicarbonates ou de carbonates. L'acide chlorhydrique du suc gastrique attaque ces produits et donne du gaz carbonique. Il apparaît donc que l'anti-acide idéal ne doit pas produire de gaz (2, 4).

Le tableau ci-dessous nous donne une évaluation des propriétés de donner des gaz, des anti-acides les plus usuels. Le volume de gaz carbonique libéré est évalué en ml. Il correspond à la réaction d'un gramme du produit étudié avec une solution décinormale d'acide chlorhydrique en excès, maintenu à la température de 37° C.

TABLEAU V

Volumes de gaz libérés par des anti-acides

Bicarbonate de soude	303 ml
Carbonate de magnésie	303 ml
Carbonate de chaux	255 ml
Trisilicate de magnésie	Néant
Hydroxyde d'aluminium	Néant
Magnésie	Néant

De ce tableau on peut conclure que le bicarbonate de soude, le carbonate de magnésie, le carbonate de chaux ne permettent pas d'obtenir à l'état pur ou en mélange l'anti-acide parfait. Ils libèrent, en présence de l'acide chlorhydrique, des quantités de gaz trop importantes.

En résumé, l'anti-acide parfait ne doit pas avoir d'effet sur les intestins. Il ne doit pas produire une grande quantité de gaz carbonique, il doit agir rapidement pour neutraliser l'excès d'acidité et donner un pH gastrique de 3 à 5, où se manifeste l'action des enzymes telles que la pepsine et la cathepsine (1). L'anti-acide parfait devra avoir un pouvoir neutralisant élevé et ne pas donner de sous-produits solubles dans les humeurs de l'organisme. En aucun cas il ne devra élever le pH gastrique au-dessus de 7. Il va sans dire que l'anti-acide irréprochable ne doit pas être toxique.

Connaissant les critères de l'anti-acide parfait, il nous reste à répondre à deux questions :

A. Quelle quantité d'acide chlorhydrique la préparation anti-acide doit-elle neutraliser ?

B. Quelle est la meilleure méthode pour évaluer l'efficacité d'un anti-acide ?

MESURE DE L'EFFICACITE D'UN ANTI-ACIDE

a) Quelle quantité d'acide chlorhydrique la préparation anti-acide doit-elle neutraliser ?

Il n'est pas facile d'évaluer la quantité d'acide chlorhydrique qui doit être neutralisée car la quantité d'acide chlorhydrique secrétée par l'estomac varie avec les sujets et peut varier chez un même individu suivant différents facteurs nerveux ou hormonaux.

Cependant ROSSET et FLEXNER (7) ont démontré que l'estomac d'un sujet souffrant d'hyperacidité à jeûn contient 30 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique. De son côté, BLOMFIELD a montré qu'en moyenne un sujet souffrant d'ulcère, secrète l'équivalent de 20 à 30 ml d'acide chlorhydrique décinormal toutes les dix minutes (6).

On peut en conclure qu'une demi-heure après la fin du repas l'estomac doit contenir l'équivalent de 90 à 120 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique Nous arrondirons cette quantité à 100 ml pour simplifier. Naturellement, la moitié de cette quantité peut être combinée sous forme de sels de matières protéïques. Donc, pour aborder le problème, nous dirons qu'une préparation anti-acide doit pouvoir neutraliser 50 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique libre et, de plus, être capable de neutraliser l'équivalent de 240 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique (au rythme de 20 ml par dix minutes) dans la période de deux heures où il restera dans l'estomac. Donc, en tout, 290 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique devront être neutralisés.

b) Comment déterminer l'efficacité d'un anti-acide ?

Autrefois la méthode la plus habituelle consistait :

1° à introduire, dans l'estomac, une sonde spéciale ;

2° à aspirer le contenu de l'estomac ;

3° à administrer le repas de EWALD-BOAS, qui consiste en thé clair, 250 ml. ; pain grillé, 35 g. et sucre, 10 g. ;

4° à extraire, par aspiration, un échantillon de 5 à 6 ml. toutes les 15 minutes, jusqu'à ce que l'estomac soit vidé.

On peut déterminer, dans les échantillons obtenus, l'acidité totale, l'acidité libre, le pH, l'activité pepsique, etc...

Pour déterminer la courbe d'acidité libre et totale on pratique un titrage avec une solution décinormale de soude, en utilisant des indicateurs adéquats. Pour l'acidité libre, on emploie des indicateurs qui virent entre pH : 3 et pH : 4,6 (bleu de bromophénol, etc...) ; pour l'acidité totale, des indicateurs qui virent entre pH 8,3 et pH 10 (phénolphtaléine, etc...). On exprime les deux acidités en ml. d'une solution décinormale de soude capable de neutraliser 100 ml. de suc gastrique ou en grammes d'acide chlorhydrique correspondant à l'acidité de 100 ml. de suc gastrique, c'est-à-dire en pourcentage d'acide chlorhydrique (1 ml. de solu-

tion décinormale d'acide chlorhydrique contient 0,00365 g. d'acide chlorhydrique).

Plus récemment, un groupe de gastro-entérologues (8, 9) a démontré que l'acidité de l'estomac, et par conséquent l'efficacité d'un anti-acide, pouvait être mesurée directement, en introduisant une électrode de verre dans l'estomac et en notant régulièrement le pH. Il a été aussi démontré que l'activité d'un anti-acide pouvait être mesurée **in vitro** et qu'une corrélation existait entre les résultats obtenus **in vivo.**

Ainsi FLEXNER et KNIAZUK ont mesuré l'effet d'un anti-acide **in vivo,** en mesurant le changement de pH de l'estomac avec une électrode de verre et un pH mètre. Par ailleurs, avec le même anti-acide, ils firent des expériences « in vitro » et obtinrent les mêmes résultats.

La méthode employée par ces auteurs pour évaluer un anti-acide est basée sur la méthode de JOHNSON et DUNCAN (3). Le mode opératoire est le suivant :

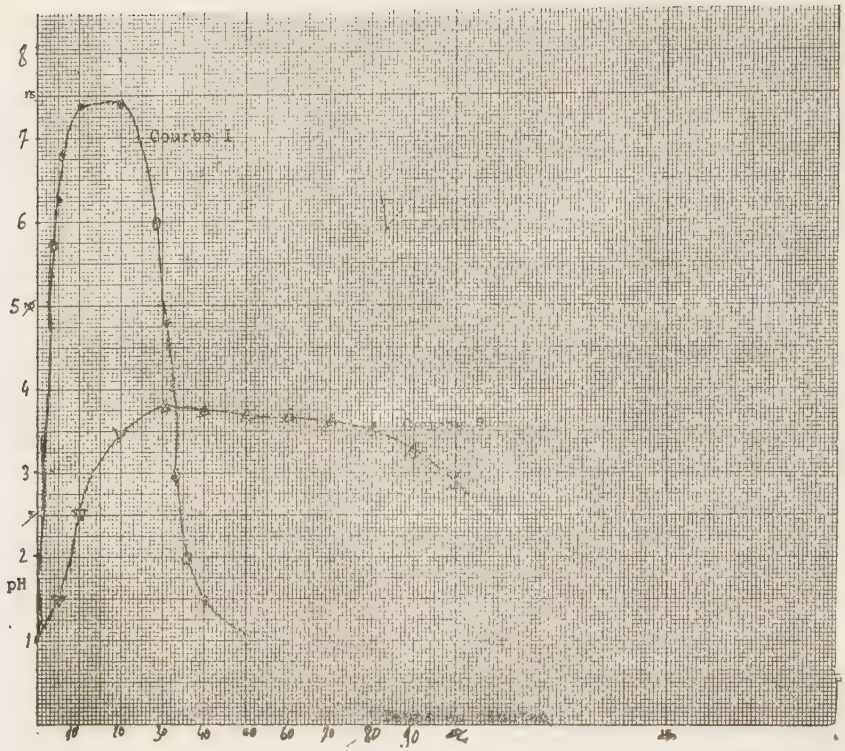
Un bécher contenant 50 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique est placé dans un bain d'eau maintenu à la température de 37°5 C. Les électrodes de verre du pH mètre sont placées dans la solution et une dose d'anti-acide en poudre est ajoutée. Le mélange est agité continuellement, au moyen d'un agitateur électrique et le pH est mesuré à la fin de la première, troisième, cinquième et dixième minute. A la fin de chaque intervalle de 10 minutes, le pH est à nouveau noté et 2 ml d'une solution normale d'acide chlorhydrique sont ajoutés (ceci est l'équivalent des 20 ml de solution décinormale d'acide chlorhydrique secrétés par l'estomac). Ce mode opératoire est poursuivi durant 2 heures ou jusqu'à ce que le pH tombe au-dessous de 3, ce qui voudra dire que tout l'anti-acide a été neutralisé.

Cette méthode permet d'évaluer le pouvoir neutralisant d'un anti-acide, la vitesse de neutralisation, la durée d'activité de l'anti-acide et montre aussi le pH réalisé dans l'estomac par l'action de cet anti-acide.

Par ailleurs, le graphique I montre plusieurs courbes obtenues par les auteurs en employant cette méthode d'évaluation sur deux produits anti-acides (A et B).

En examinant ces courbes, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Le produit anti-acide A (bicarbonate de soude), réagit immédiatement avec l'excès d'acidité de l'estomac et, en moins d'une minute, il a complètement neutralisé cette activité. Cependant le



COURBE I. — *Une dose de l'anti-acide A.*

COURBE II. — *Une dose de l'anti-acide B.*

pH continue à s'élever et, en moins de 10 minutes, il a atteint la valeur de 7,3, indiquant que cet anti-acide pourra produire une alcalinisation de l'estomac, ce qui n'est pas recommandable, ainsi que nous l'avons signalé plus haut. Il est aussi apparant que la durée d'action de cet anti-acide est relativement courte, une dose agissant pendant environ 40 minutes à la fin desquelles le pH retombe au-dessous de 3. De la durée de l'activité et des conditions de l'expérience on peut voir que ce produit anti-acide A neutralisera 70 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique.

D'un autre côté, le produit anti-acide B (hydroxyde d'aluminium) ne neutralise pas aussi rapidement l'acidité gastrique, mais il n'alcalinise pas l'estomac. Il maintient le pH de l'estomac entre 3 et 4 durant tout le temps de son activité. L'anti-acide B a aussi une action plus prolongée et pourra neutraliser l'hyperacidité durant 100 minutes environ.

Cette méthode permet donc bien de vérifier les caractéristiques essentielles d'un anti-acide.

OBJET DU TRAVAIL

Dans notre introduction, nous avons décrit les caractéristipues de l'anti-acide idéal, lesquelles, rappelons-le, doivent être les suivantes :

1° Aucune action sur l'organisme (une des actions les plus néfastes de certains anti-acides courants est l'alcalose) ;

2° Aucun effet laxatif ou constipant sur l'intestin ;

3° Une action rapide et prolongée de façon à pouvoir neutraliser l'acide chlorhydrique présent et celui qui est secrété après l'absorption de l'anti-acide.

4° Ramener le pH gastrique entre 3 et 6, un pH trop alcalin pouvant provoquer une secrétion d'acide chlorhydrique ;

5° Ne pas produire de gaz dans l'estomac.

Nous avons aussi rappelé que les anti-acides usuels ne possédaient pas toutes ces qualités.

Le bicarbonate de soude donne de l'alcalose, il a une action neutralisante rapide, mais peu prolongée. Il provoque, d'autre part, un dégagement de gaz.

Le carbonate de magnésie est laxatif et donne un pH élevé avec une action peu prolongée. Il provoque, d'autre part, un dégagement de gaz carbonique dans l'estomac.

Le carbonate de chaux possède les mêmes défauts que le précédent avec, en plus, une action constipante.

Le trisilicate de magnésie est légèrement laxatif, agit lentement et donne un pH de 6,15, ce qui est trop.

L'hydroxyde d'aluminium, légèrement constipant, a une action lente.

D'autre part, dans notre introduction, nous avons précisé deux questions :

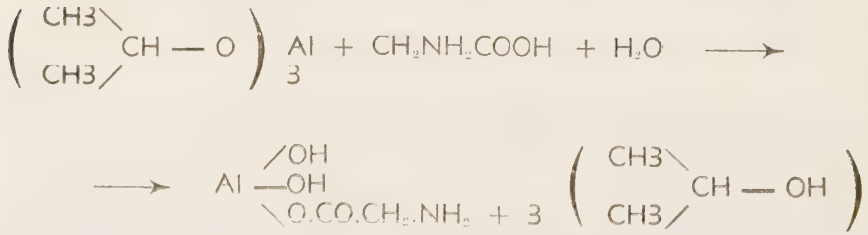
1° Quelle quantité d'acide chlorhydrique la préparation anti-acide doit-elle neutraliser ?

2° Quelle est la meilleure méthode pour évaluer l'efficacité d'un anti-acide ?

De cette documentation préliminaire il ressort que l'on ne possède pas encore l'anti-acide idéal. Il y a donc intérêt à poursuivre les recherches dans ce but.

Notre attention a été attirée par les travaux publiés par KRANTZ (11) sur dihydroxy-acétate d'aluminium. KRANTZ avait remarqué que l'hydroxyde d'aluminium n'apporte pas un soulagement rapide dans le traitement de l'hyperacidité, tandis que la liqueur ammoniacale donnait un soulagement rapide, d'où l'idée de combiner ces deux effets en une seule molécule.

En collaboration avec des chimistes de son groupe, après de nombreux essais infructueux pour unir le groupement amine avec l'aluminium, il parvint à préparer le dihydroxy-acétate d'aluminium par action de l'isopropylate d'aluminium sur le glycocolle, d'après la réaction suivante :



A notre tour, nous avons pensé qu'il serait fructueux d'essayer de préparer le tetrahydroxyglutamate d'aluminium, l'acide glutamique possédant des propriétés très intéressantes.

Pour l'exposé de nos recherches nous suivrons le plan suivant :

a - préparation

b - essais chimiques

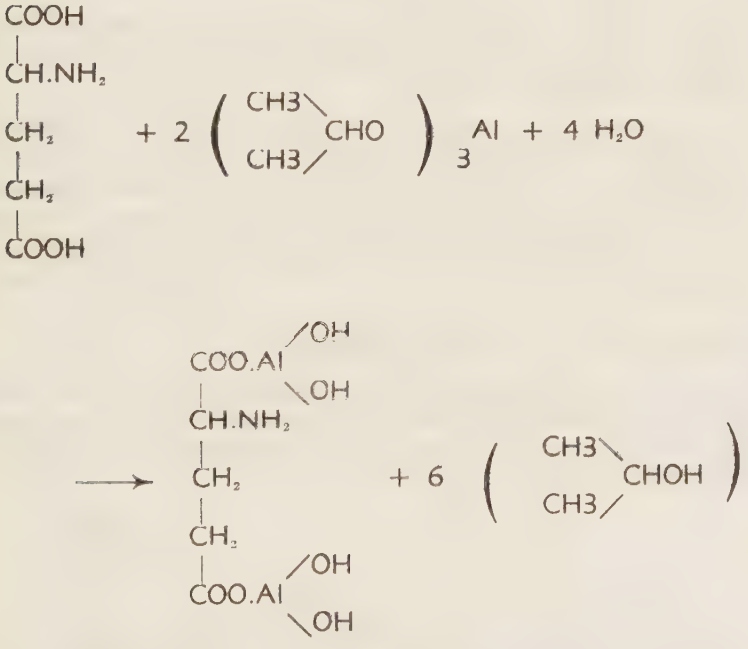
c - essais d'activité **in vitro**

d - essais d'activité **in vivo**

RECHERCHES PERSONNELLES

A) PREPARATION DU TETRAHYDROXY - GLUTAMATE D'ALUMINIUM

Nous avons essayé de calquer notre mode opératoire sur celui que KRANTZ a utilisé pour la préparation du glycocollate d'aluminium. Pour cela nous devons faire agir de l'acide glutamique sur de l'isopropylate d'aluminium, selon l'équation chimique précisée ci-dessous :



Le schéma de la réaction étant établi, il convient de décrire la préparation des réactifs nécessaires à sa réalisation : l'isopropylate d'aluminium et l'acide glutamique pur.

1° **Préparation de l'isopropylate d'aluminium** (12).

Ce corps s'obtient par action de l'aluminium sur l'alcool isopropylique en présence de bichlorure de mercure comme catalyseur d'après la réaction :

$$3\left(\begin{matrix}CH_3\\ \\ CH_3\end{matrix}\!\!>\!CHOH\right) + Al \longrightarrow \left(\begin{matrix}CH_3\\ \\ CH_3\end{matrix}\!\!>\!CHO\right)_3 Al + 3\,H$$

On introduit 25 g. d'aluminium pur en lamelles et 300 cm³ d'alcool isopropylique rectifié dans un ballon à fond rond de deux litres, muni d'une allonge d'Anschutz à bifurcation, dont l'embouchure latérale est reliée à un réfrigérant à reflux terminé par un tube à chlorure de calcium. Le ballon est, d'autre part, pourvu d'un agitateur à joint de mercure. Il est nécessaire d'introduire dans le ballon une petite quantité de bichlorure de mercure, qui sert de catalyseur. Mais il ne faut pas en mettre plus de 5 cg. Nous insistons sur l'emploi d'aluminium très pur. Avec un aluminium ordinaire, on peut obtenir une réaction très violente.

On déclenche la réaction en chauffant doucement le ballon au bain-marie. Il est important, au cours de la préparation de l'isopropylate d'aluminium de maintenir la température de la réaction entre certaines limites. Si la réaction s'emballe on peut refroidir le ballon avec de l'eau froide.

On doit chauffer durant environ 8 heures avant que tout l'aluminium soit dissous. La disparition de l'aluminium métallique marque la fin de la réaction.

Il est maintenant nécessaire de chasser l'alcool isopropylique. On remplacera le réfrigérant à reflux par un coude et un réfrigérant ordinaire. Il ne restera plus qu'à distiller l'alcool isopropylique. Après cette distillation la solution gélatineuse obtenue à la fin de la réaction se transforme en une masse blanche cristalline dont le point de fusion est de 118°5 C et le point d'ébullition de 140°5 C.

2° **Purification de l'acide glutamique** (13).

Dans le but d'obtenir un acide glutamique très pur, nous sommes partis du chlorhydrate d'acide glutamique du commerce que nous avons transformé en acide glutamique par action de l'aniline, d'après le schéma suivant :

$$COOH - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2\,(HCl)}{CH} - COOH + C_6H_5NH_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle CH_2}{\overset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle CH_2}{\overset{\displaystyle |}{\underset{\displaystyle |}{CH} - NH_2}}}}}$$

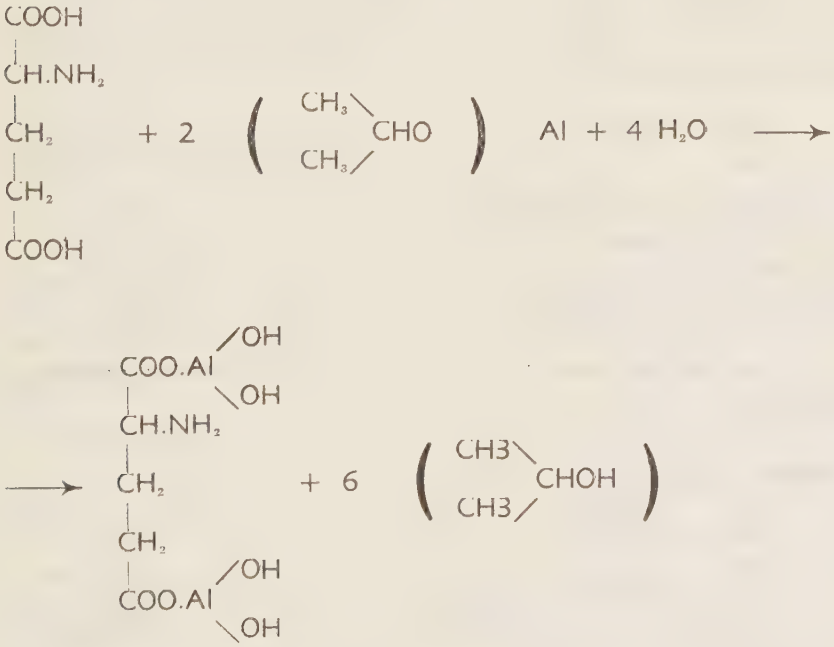
A une solution de 36,7 g (0,2 ml) de chlorhydrate d'acide glutamique dans 300 cm³ d'eau chaude, ajoutez 18,6 g (0,2 mol.) d'aniline ; chauffez quelques minutes au bain-marie. Ensuite, après avoir bien laissé refroidir la solution aqueuse, la filtrer et ajouter 200 ml. d'alcool éthylique à 95°C. On laisse cette solution pendant une nuit à la glacière, on sépare, par filtration, l'acide glutamique cristallisé et on le lave plusieurs fois sur le filtre avec de l'alcool éthylique à 95°C jusqu'à ce qu'on ne trouve plus de traces de chlorures.

Le produit obtenu est pur et fond avec décomposition à 211° - 213°C.

Rendement moyen 92 à 95 pour cent de la quantité théorique.

3° **Préparation du tétrahydroxy-glutamate d'aluminium.**

Après avoir obtenu de l'isopropylate d'aluminium et de l'acide glutamique pur, nous allons passer à la réaction finale qui consiste à faire agir l'acide glutamique sur l'isopropylate d'aluminium d'après le schéma suivant :



Le mode opératoire est le suivant : dans un ballon à fond rond de 500 ml. chauffé au bain-marie bouillant, à trois ouvertures, dont la centrale est munie d'un agitateur mécanique, on introduit simultanément et séparément 14,7 g (0,1 mol.) d'acide glutamique pur dissous dans 150 ml. d'eau bouillante et 40,8 g.

(0,2 mol.) d'isopropylate d'aluminium dans 100 ml. d'alcool isopropylique. La réaction est immédiate et l'on obtient un précipité blanchâtre. Après avoir refroidi le mélange, on recueille un précipité blanc granuleux.

On filtre à la trompe et on lave soigneusement avec de l'eau distillée pour enlever l'excès d'alcool isopropylique.

On sèche ensuite le précipité à l'étuve à 100°C.

Nous obtenons une poudre blanche insoluble dans l'eau et sans goût.

Pour ce premier essai, le rendement a été de 23,5 g. alors que théorique il devait être de 26 g. D'autre part, nous avons laissé le précipité à l'étuve à 100° C, durant une semaine, alors que pratiquement il n'y avait plus de perte de poids au bout de trois jours.

Dans les préparations suivantes, nous avons employé un ballon de 5 litres de façon à obtenir des quantités plus importantes de produit.

Deuxième préparation :

Acide glutamique	147 g.
Eau	1,5 litre
Isopropylate d'aluminium	408 g.
Alcool isopropylique	1 litre
Rendement théorique	260 g.
Quantité obtenue	240 g.

Le produit est resté à l'étuve trois jours, à une température de 100°C.

Troisième préparation :

Acide glutamique	147 g.
Eau	1,5 litre
Isopropylate d'aluminium	408 g.
Alcool isopropylique	1 litre
Rendement théorique	260 g.
Quantité obtenue	245 g.

Le produit est resté à l'étuve trois jours à une température de 100°C.

Quatrième préparation :

Acide glutamique	147 g.
Eau	1,5 litre
Isopropylate d'aluminium	408 g.
Alcool isopropylique	1 litre
Rendement théorique	260 g.
Quantité obtenue	255 g.

Le produit est resté à l'étuve à une température de 100°C durant trois jours.

Nous sommes maintenant arrivés à un rendement très voisin du rendement théorique.

Nous avons observé que, pour atteindre ces résultats, il faut veiller à verser bien simultanément les deux solutions et que ces dernières soient à une température voisine de 80°C.

La substance ainsi préparée a été soumise aux essais analytiques décrits ci-après dans le but de vérifier que nous avons bien préparé le tetrahydroxy-glutamate d'aluminium.

B) ESSAIS CHIMIQUES

Nonus avons vu que le tetrahydroxy-glutamate d'aluminium se présente sous la forme d'une poudre blanche insoluble dans l'eau et sans saveur. Nous allons maintenant procéder à des essais chimiques pour montrer que cette poudre est bien du tetrahydroxy-glutamate d'aluminium. Dans ce but nous allons procéder aux essais suivants :

1° Identification et dosage de l'aluminium sous forme d'alumine.

2° Identification de l'acide glutamique.

3° Dosage de l'azote par la méthode KJEDAHL.

1° Identification et dosage de l'aluminium sous forme d'alumine.

Nous pesons exactement 1 gramme de tetrahydroxy-glutamate d'aluminium. Cette prise est délayée dans de l'eau distillée ; nous ajoutons 5 ml. d'ammoniaque concentrée ; nous portons à une douce ébullition durant plusieurs minutes; nous filtrons alors sur un double filtre taré. Le précipité est quantitativement recueilli et abondamment lavé à l'eau distillée bouillante. Il est

ensuite séché à l'étuve à une température de 100°C jusqu'à poids constant.

Nous vérifions que notre précipité est bien de l'hydroxyde d'aluminium. Il est soluble dans l'acide chlorhydrique, dans l'acide sulfurique, dans une solution de soude ou de potasse, mais insoluble dans l'ammoniaque.

Nous déterminons, par un simple calcul, que le poids de l'hydroxyde d'aluminium correspond à 51 % du poids du tetrahydroxy-glutamate d'aluminium. Pour 1 gramme, nous devons donc trouver 0,51 g d'hydroxyde d'aluminium.
Essai I 0,495. Essai 2 : 0,489. Essai 3 : 0,505.

En réalité, nous trouvons une quantité légèrement plus faible.

2° **Identification de l'acide glutamique.**

L'acide glutamique peut être identifié par son insolubilité dans l'acide chlorhydrique concentré glacé.

Pour faire cet essai, on prend un gramme de tetrahydroxy-glutamate d'aluminium et on le traite avec 10 ml. d'acide chlorhydrique concentré ; on agite, on abandonne à la glacière quelques heures et on filtre sur un verre poreux. Par lavage à l'acide chlorhydrique concentré et glacé, on constate que le précipité recueilli ne se dissout pas : c'est du bichlorhydrate d'acide glutamique.

3° **Dosage de l'azote.**

Le calcul théorique nous donne un pourcentage de 5,2 d'azote pour 100 grammes de tetrahydroxy-glutamate d'aluminium.

Il est très facile de doser cet azote. Nous employons la méthode classique de KJELDAHL.

Essai I : N : 4,7 p. 100
Essai 2 : N : 4,8 p. 100
Essai 3 : N : 4,8 p. 100

Les résultats obtenus sont plus faibles que la théorie. Nous pensons que cela peut provenir de la présence d'hydroxyde d'aluminium dans notre produit. En effet, lors de la formation du précipité granuleux du tetrahydroxy-glutamate d'aluminium, celui-ci peut contenir un peu d'hydroxyde d'aluminium.

Tous ces examens chimiques nous prouvent bien que nous avons obtenu un sel d'aluminium de l'acide glutamique répondant à la formule du tetrahydroxy-glutamate d'aluminium.

C) ESSAIS D'ACTIVITE IN VITRO DU TETRAHYDROXY-GLUTAMATE D'ALUMINIUM.

Dans notre introduction, nous avons montré que l'efficacité d'un anti-acide se mesure :

— premièrement à la rapidité deneutralisation,
— deuxièmement à la durée de la neutralisation.

On trouvera ci-après les résultats d'essais de ce type sur le tetrahydroxyglutamate d'aluminium.

1° Mesure de la rapidité de neutralisation du tétrahydroxy-glutamate d'aluminium.

La méthode employée est celle mise au point par JOHNSON et DUNCAN, que nous avons décrite dans notre introduction.

Un bécher contenant 50 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique est placé dans un bain-marie maintenu à une température de 37°5 C. Nous mettons dans la solution un gramme d'anti-acide, nous plaçons les électrodes de verre du pH mètre et nous agitons continuellement au moyen d'un agitateur mécanique. Le pH de la solution est mesuré à la fin de la 1re, 3e, 5e, 10e, 15e, 20e et 30e minutes. A la fin de la 10e et 20e minutes, nous avons rajouté 2 ml. d'une solution normale d'acide chlorhydrique, qui correspond à celui secrété normalement par l'estomac durant cette période.

Nous vous présentons, dans un tableau 6 et un graphique 2 les résultats obtenus avec le tetrahydroxyglutamate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium, le bicarbonate de soude et la magnésie hydratée.

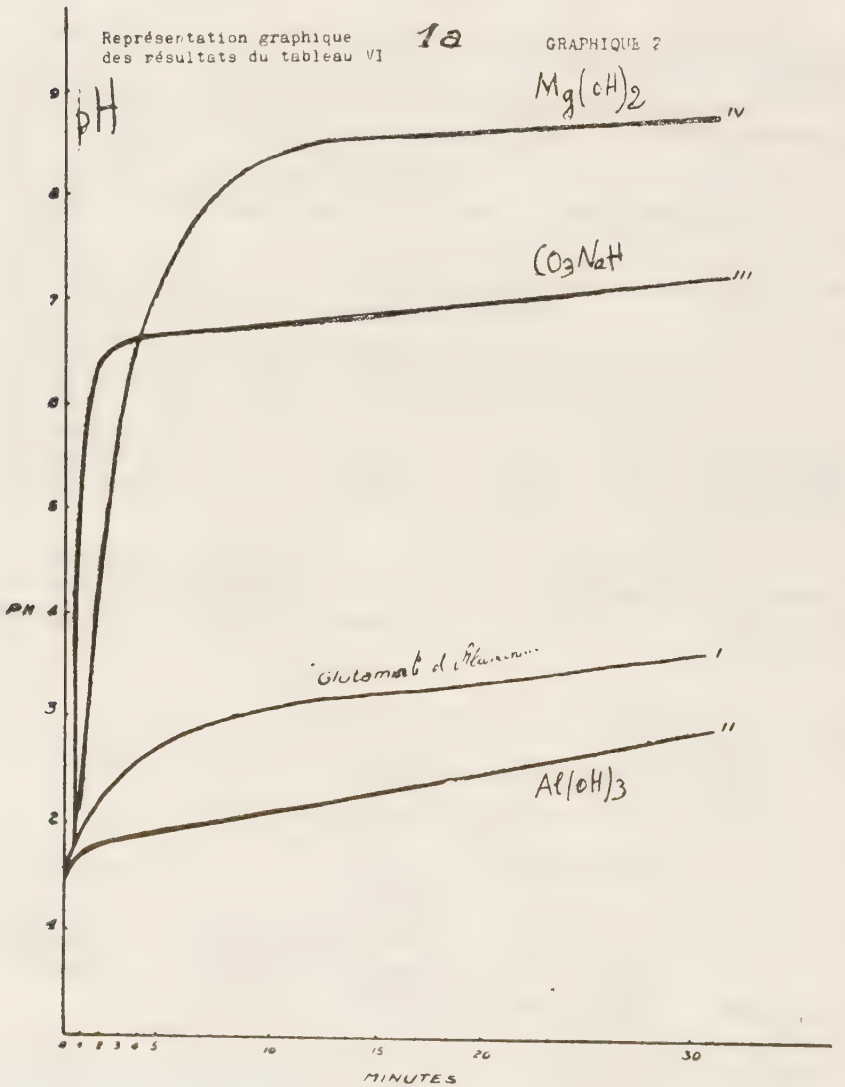
TABLEAU VI

Vitesse de neutralisation du tétrahydroxyglutamate d'aluminium et d'anti-acides courants

Temps en minutes	pH			
	Tetrahydroxy-glutamate d'aluminium	Hydroxyde d'alumine	Bicarbonate de soude	Magnésie hydratée
—	—	—	—	—
0	1,64	1,56	1,66	1,56
1	1,90	1,59	6,50	3,78
3	2,45	1,68	6,55	6,28
5	2,72	1,78	6,62	7,72
10	3,09	2,05	6,78	8,41
15	3,20	2,22	6,92	8,52
20	3,28	2,41	7,06	8,61
30	3,40	2,72	7,38	8,70

De l'examen de ces premiers résultats (voir le tableau 6 et le graphique 2), il ressort que le tetrahydroxyglutamate d'aluminium se présente comme un anti-acide caractérisé par les deux propriétés suivantes :

1° Son action est aussi rapide que celle des autres produits étudiés à titre de comparaison.



2° Il élève le pH jusqu'à une valeur maximum de 4, c'est-à-dire à une valeur un peu supérieure à celle obtenue avec l'hydroxyde d'aluminium (soit pH 2,72). En aucun cas, il ne permet d'obtenir un pH égal ou supérieur à 7, comme c'est le cas pour le bicarbonate de soude et la magnésie.

Ainsi, le tetrahydroxyglutamate d'aluminium apparaît comme un anti-acide plus efficace que l'alumine et présentent, en outre, l'avantage de tamponner le suc gastrique au voisinage de pH 4, sans jamais être à l'origine de l'alcalinisation de cette section.

2° **Mesure de la durée de la neutralisation du tétrahydroxyglutamate d'aluminium.**

Nous employons toujours la méthode de JOHNSON et DUNCAN (3). Mais, pour mesurer la durée de neutralisation, il faut une période de deux heures.

Nous allons introduire deux grammes d'anti-acide dans un bécher maintenu au bain-marie à 37°5 C et contenant 50 ml d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique. Le tout est agité continuellement par un agitateur mécanique.

Nous mesurerons le pH les 1re, 3e, 5e, 10e minutes. Après avoir mesuré le pH à la dixième minute, nous rajoutons 2 ml. d'une solution normale d'acide chlorhydrique. Ces 2 ml. correspondent à 20 ml. d'une solution décinormale d'acide chlorhydrique, qui est la quantité secrétée normalement par l'estomac. Nous répétons cette opération toutes les dix minutes. Au bout de deux heures nous nous arrêtons, car, à ce moment là, le pH redevient acide, tout le produit étant neutralisé.

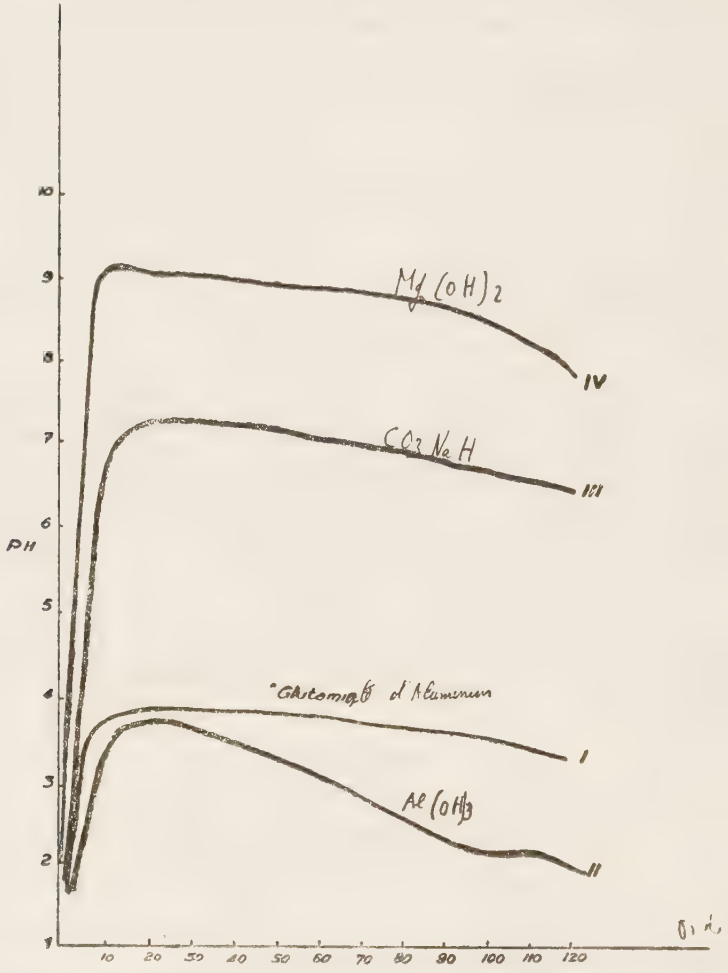
Nous présentons, dans un tableau n° 7 et un graphique 3, les résultats obtenus avec le tetrahydroxyglutamate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium, le bicarbonate de soude et la magnésie hydratée.

TABLEAU VII

Variations du pH d'un suc gastrique artificiel observées dans les conditions exposées ci-dessus et en présence de différents anti-acides

	pH			
Temps en minutes	Tetrahydroxy-glutamate d'aluminium	Bicarbonate de soude	Magnésie hydratée	Hydroxyde d'aluminium
—	—	—	—	—
0	1,59	1,70	1,68	1,60
1	3,05	6,89	8,40	1,67
3	3,49	6,93	8,92	1,90
5	3,99	6,94	9,00	2,32
10	3,94	7,03	9,04	3,49
20	3,80	7,11	9,00	3,64
30	3,81	7,15	8,98	3,54
40	3,70	7,16	8,96	3,40
60	3,68	7,03	8,92	3,00
80	3,60	6,87	8,81	2,41
100	3,47	6,60	8,73	2,10
120	3,30	6,38	7,65	1,96

Représentation graphique des résultats du Tableau VII



De l'examen des résultats présentés dans le tableau n° 7 et le graphique 3, il ressort que :

— Le tetrahydroxyglutamate d'aluminium permet de maintenir très sensiblement constant le pH du suc gastrique à la valeur pH 4 pendant deux heures. A cet égard, son action apparaît comme supérieure à celle de l'hydroxyde d'aluminium qui permet d'atteindre sensiblement le même pH, mais celui-ci décroît rapidement après vingt minutes environ.

— La magnésie et le bicarbonate provoquent rapidement une élévation du pH gastrique au-dessus de 7, suivie d'une lente diminution.

Ces résultats mettent en évidence le fort pouvoir tampon du tetrahydroxyglutamate d'aluminium et soulignent l'action nette-

ment prolongée de cet effet. Notre produit apparaît ici comme supérieur à l'hydroxyde d'aluminium et il se confirme qu'il ne présente pas les inconvénients de la magnésie et du bicarbonate de soude d'élever inconsidérément le pH du milieu gastrique.

En résumé, il ressort de ces essais pratiqués **in vitro** avec le tetrahydroxyglutamate d'aluminium que :

1° Ce produit neutralise rapidement l'acidité gastrique. Il apportera aux malades un prompt soulagement.

2° Cette neutralisation durera plus de deux heures, ce qui évitera de prendre trop souvent du produit.

3° La neutralisation est maintenue à un pH optimum entre 3 et 5, ce qui a pour effet d'éviter l'inactivation de la pepsine et l'alcalinisation, qui est dangereuse ainsi qu'on l'admet aujourd'hui.

Ces premières conclusions nous autorisent à penser que notre produit doit présenter un réel intérêt au point de vue thérapeutique. C'est pourquoi nous avons jugé intéressant de procéder aux quelques essais cliniques dont les observations sont relatées dans le chapitre suivant.

D) ESSAIS IN VIVO DU TETRAHYDROXY - GLUTAMATE D'ALUMINIUM

Ce produit ayant montré sa propriété de neutraliser avec efficacité l'acidité gastrique **in vitro,** nous avons procédé à quelques essais cliniques.

Grâce à l'obligeance du Docteur ALBOT, médecin de l'hôpital Saint-Antoine (Paris), que nous tenons à remercier, nous avons pu nous livrer à quelques expérimentations dans ses services.

Le traitement s'étendait sur dix jours à la dose de deux comprimés de 0,50 g. de tetrahydroxyglutamate d'aluminium à la fin des deux principaux repas.

Nous avons ainsi traité huit malades.

Nous donnons ci-dessous un court résumé des observations et des résultats obtenus avec le tetrahydroxyglutamate d'aluminium.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1

PAR... René

Tiraillements épigastriques depuis un an, par périodes de 8 à 10 jours ; accalmie de 1 mois.

Radio : Antrite bulbite, pas d'ulcère visible.

Souffre de brûlures épigastriques.

Tetrahydroxyglutamate d'aluminium : dix jours : disparition des brûlures ; 1 mois après persistance de l'amélioration.

Six mois après, plus de tiraillements, ni de brûlures épigastriques.

Une radio de l'estomac montre un aspect inchangé.

OBSERVATION N° 2

KEN... Mohamed

Crampes épigastriques depuis 1 an avec acidité sans accalmies ; gros amaigrissement.

Radio et gastroscopie : **grosse gastrite mamelonnée.**

Tubage : hyperchlorhydrie.

Dix jours avec le tetrahydroxyglutamate d'aluminium : pas d'amélioration, continue à souffrir.

OBSERVATION N° 3

RAA... Saïd

Consulte pour brûlures, trois heures après les repas vomissements alimentaires.

Radio : grosse gastrite.

Gastroscopie : **gastrite erythémateuse.**

Dix jours au tetrahydroxyglutamate d'aluminium sans amélioration.

OBSERVATION N° 4

JEZ... Jacques

Digestion difficile, brûlures épigastriques, pyrosis.

Pas de périodicité.

Gastrite érosive

Après dix jours de traitement au tetrahydroxyglutamate d'aluminium, pas d'amélioration.

OBSERVATION N° 5

BOU... Jean

Dyspepsie à type de brûlures épigastriques le long de l'œsophage, une heure après les repas.

Petite niche prépylorique — traitement parentéral (un an après, estomac normal — le régime sans farineux procure une amélioration).

Deux ans après, réapparition des brûlures épigastriques et colite fermentative.

A la radio : estomac normal.

Après dix jours de traitement au tetrahydroxyglutamate d'aluminium, amélioration persistant plusieurs mois.

OBSERVATION N° 6

JOU... Pascal

Brûlures épigastriques au cours de prises de P.A.S.

Action efficace du tetrahdroxyglutamate d'aluminium.

OBSERVATION N° 7

PER... Raymond

Coliques abdominales tous les après-midi.

Tiraillements épigastriques irradiant au thorax - régurgitation.

Radio : atrésie antrale avec antre en doigt de gant.

Pendant dix jours, tetrahydroxyglutamate d'aluminium, cholagogues et laxatifs.

Grosse amélioration qui persiste sept mois après, bien qu'il présente encore des épisodes de constipation.

OBSERVATION N° 8

FAU... Jeanne

Gastrectomie en 1943.

Asthénie, amaigrissement léger.

Brûlures épigastriques.

Radios : transit de la bouche de gastrectomie : normal.

Dolicocholon.

Traitement et régime.

Après dix jours de traitement au tetrahydroxyglutamate d'aluminium, disparition des brûlures.

Des quelques observations cliniques relatées ci-dessus nous tirerons les conclusions suivantes :

Succès : antro-bulbite : **un cas.**

dyspepsie réflexe d'une colite acide : **deux cas.**

atrésie de l'antre : **un cas.**

dyspepsie médicamenteuse : **un cas.**

Echecs : **trois cas** de gastrite, soit érosive, soit érythémateuse, soit mamelonnée.

L'efficacité du tetrahydroxyglutamate d'aluminium est donc surtout marquée au cours des dyspepsies hyperacides mineures sans atteinte de la muqueuse gastrique, en particulier dans les dyspepsies réflexes. Son action a été appréciable également au cours d'une gastrite atrophique, hypoacide, la présence du produit a protégé chimiquement la muqueuse.

Par contre, aucune action efficace ne peut être notée dans les cas de gastrite avec hyperacidité gastrique.

Ce produit a toujours été bien toléré et n'a provoqué aucun incident au cours des essais.

CONCLUSIONS

Le tetrahydroxyglutamate d'aluminium est né de l'idée d'employer un sel d'aluminium de l'acide glutamique comme anti-acide, partant du raisonnement que ces deux molécules combinées pouvaient donner un anti-acide possédant des propriétés originales.

Il semblait intéressant d'employer un dérivé de l'hydroxyde d'aluminium, car ainsi que nous l'avons vu dans notre étude préliminaire sur les anti-acides, ces dérivés ont certains avantages comme anti-acides. Ils n'ont aucune action sur les intestins à la différence des sels de magnésium. D'autre part, ils ne provoquent pas d'alcalose comme les sels de sodium.

De plus, l'introduction de l'acide glutamique dans un anti-acide nous a paru bénéfique. Tout en n'étant pas un acide aminé essentiel pour l'homme, l'acide glutamique présente un intérêt particulier en biologie et en thérapeutique. En plus, de son action importante dans le métabolisme cellulaire et de son rôle de détoxicant cellulaire, c'est l'acide aminé des cellules nerveuses. Les propriétés sédatives et antispasmodiques de l'acide glutamique sont connues depuis longtemps. Cette action sur les cellules nerveuses peut s'expliquer (10) par son rôle très important sur le métabolisme de l'ammoniaque au niveau des cellules nerveuses, par sa fonction régulatrice du taux de potassium dans les cellules nerveuses et par son action sur le mécanisme adrénergique.

Dans notre introduction, nous avons déterminé les qualités de l'anti-acide idéal :

1. aucun effet sur l'organisme.
2. ni laxatif, ni constipant.
3. un pouvoir de neutralisation élevé.
4. une action rapide et prolongée.
5. ramener le pH gastrique entre 3 et 5.
6. ne pas produire de gaz.

Nous avons passé en revue les anti-acides les plus couramment employés et nous avons montré leurs avantages et leurs inconvénients.

D'autre part, nous avons précisé deux questions :

1. quelle quantité d'acide chlorhydrique la préparation anti-acide doit-elle neutraliser ?
2. quelles sont les méthodes pour évaluer l'efficacité d'un anti-acide ?

Ceci ayant été établi, nous avons poursuivi nos propres recherches. Nous avons entrepris la préparation du tetrahydroxyglutamate d'aluminium.

Dans une première étape nous avons fabriqué les matières premières nécessaires à cette préparation : acide glutamique pur et isopropylate d'aluminium. Ces produits ayant été préparés en quantité suffisante, nous avons effectué la synthèse du tetrahydroxyglutamate d'aluminium.

Notre produit ayant été isolé, nous nous sommes livré à différents essais.

Premièrement à des essais chimiques pour démontrer que nous avons bien obtenu un sel d'aluminium de l'acide glutamique. Dans ce but, nous avons caractérisé et dosé l'aluminium sous forme d'alumine, nous avons identifié l'acide glutamique et nous avons dosé l'azote.

Deuxièmement nous avons procédé à des essais d'activité **in vitro** :

a) d'une part nous avons mesuré la rapidité de neutralisation d'un suc gastrique artificiel par le tetrahydroxyglutamate d'aluminium et par des anti-acides couarnts à titre de comparaison.

b) d'autre part, nous avons mesuré la durée de cette neutralisation et nous l'avons comparée à celle d'autres anti-acides.

Enfin, des essais **in vitro** sur des malades, nous ont apporté des observations cliniques intéressantes. Elles nous ont montré que notre produit était actif dans les dyspepsies hyper-acides mineures et les dyspepsies réflexes et qu'il était en plus très bien toléré.

Marseille, le 23 novembre 1960.

Lu et approuvé
Le Président du Jury
Professeur Ch. DUMAZERT

Vu et approuvé
Pour le Doyen
L'Assesseur
DELPHAUT.

Vu et permis d'imprimer.
Aix, le 24 novembre 1960.
Le Recteur : BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. — HOUSSAY B. A. - Physiologie humaine.

2. — GOODMAN et GILLMAN - The Pharmacological Basis of Therapeutics The Macmillan Co, 778-790.

3. — JOHNSON E. H., DUNCAN J. - Quart. J. Pharm. and Pharmacology 18 : 251 (45).

4. — KRAEMAR M. - Amer. J. Dig. Dis., 8 : 56.

5. — ADAMS L. W. - Archives of internal Medicine, 63 : 1030.

6. — BLOOMFIELD A. L. - Amer. J. Dig. Dis., 6 : 70.

7. — ROSSET and FLEXNER J. - Ann. of Int. Med., 18 : 193.

8. — FLEXNER and KNIAZUCK M. - Science, 90 : 239.

9. — EYERLY - Amer. J. Dig. Dis., 7 : 431.

10. — BACQ - Pharmacodynamie biochimique, Masson édit. 54.

11. — KRANTZ, KIBLER and BELLE - Journal of Pharmac. and Exptl. Ther., 82 : 247.

12. — J. Amer. Chem. Soc., 698, 38.

13. — Organic Synthesis, Vol. I., p. 287.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 13

I. — **Qualité d'un anti-acide idéal** 14

a) un anti-acide ne devrait pas avoir d'action sur l'organisme 14

b) un anti-acide ne doit avoir aucune action sur l'intestin 15

c) pouvoir de neutralisation et durée d'action d'un anti-acide 15

d) action prolongée d'un anti-acide 16

e) un bon anti-acide ne doit pas provoquer une secrétion acide 17

f) un bon anti-acide ne doit pas provoquer de renvoi 18

II. — **Mesure de l'efficacité d'un anti-acide** 19

1° Quelle quantité d'acide chlorhydrique la préparation anti-acide doit-elle neutraliser ? 19

2° Comment déterminer l'efficacité d'un anti-acide 20

OBJET DU TRAVAIL 23

RECHERCHES PERSONNELLES 25

A) **Préparation du tétrahydroxyglutamate d'aluminium** 25

1° Préparation de l'isopropylate d'aluminium ... 26

2° Purification de l'acide glutamique 26

3° Préparation du tétrahydroxyglutamate d'aluminium 27

PAGES

B) **Essais chimiques** 29

1° Identification et dosage de l'aluminium sous forme d'alumine 29

2° Identification de l'acide glutamique 30

3° Dosage de l'azote 30

C) **Essais d'activité in vitro du tétrahydroxyglutamate d'aluminium** 31

1° Mesure de la rapidité de neutralisation du tétrahydroxyglutamate d'aluminium 31

2° Mesure de la durée de la neutralisation du tétrahydroxyglutamate d'aluminium 33

D) **Essais in vivo du tétrahydroxyglutamate d'aluminium** 35

OBSERVATIONS CLINIQUES 37

CONCLUSIONS 41

BIBLIOGRAPHIE 43

TABLE DES MATIERES 45

IMPRIMERIE "LINO-IMP."
1, 3, 5, Boulevard Desplaces
M A R S E I L L E (10e)
Téléph. : 77.92.48 - 53.00